

EXPERIMENTE MIT ISOLIERTEN
SÄUGETIERHERZEN

Ralf Strassner

1970

AUS DER CHIRURGISCHEN KLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Direktor: Professor Dr. R. ZENKER

EXPERIMENTE MIT ISOLIERTEN
SÄUGETIERHERZEN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfasst und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Ralf Strassner

aus Sankt Englmar /Bayer. Wald

München 1969

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Priv. Doz. Dr. W. SEIDEL
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. R. ZENKER
Dekan:	Prof. Dr. E. KRAFT

Tag der mündlichen Prüfung: 10.2.1970



MEINEN LIEBEN ELTERN
GEWIDMET



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548328_0014

INHALTSVERZEICHNIS

I. EINLEITUNG

1. Historischer Überblick
2. Gegenwärtiger Stand der Forschung
3. Begründung und Thema der Arbeit

II. METHODEN

A. Grundsätzliche Schwierigkeiten bei der isolierten Organperfusion

1. Oxygenation
 - a) Durch die natürliche Lunge
 - b) Intravaskuläre- und pervaskuläre Oxygenation
 - c) Oxygenatoren
2. Wärmeaustauscher ("Heat-exchanger")
3. Pumpen
4. Arten von Durchströmungsflüssigkeiten

B. Präparationsmethoden

1. Alleinig isoliertes Herz
2. Herz, Pumpe und Oxygenation durch die autologe Lunge
3. Herz mit unterstützendem Säugetier

III. ANWENDUNGSMÖGLICHKEITEN DER ISOLIERTEN SÄUGETIERHERZEN

A. Funktionelle Anatomie der Herzklappen

B. Die Coronardurchblutung des isolierten Säugetierherzens

1. Gegenseitige Beeinflussung von Stromstärke und den Coronargefäßen und Herzarbeit
2. Faktoren, die das coronare Blutvolumen beeinflussen

C. Der Myocardstoffwechsel

1. Die Beeinflussung des Gaswechsels durch
 - a) Temperatur
 - b) Kontraktionsfrequenz
 - c) Arbeitsleistung
 - d) Innervation
2. Der Stoffwechsel nach anoxischem Herzstillstand

D. Die Funktion

1. Die Leistungsfähigkeit des Herzens

E. Untersuchungen zur Pathophysiologie

1. Die Erzeugung einer künstlichen Herzinsuffizienz
2. Die Erzeugung von künstlichen myocardialen Oedemen

IV. SCHLUSSBEMERKUNGEN

1. Nachteile und Schwierigkeiten bei den Präparationsmethoden des klassisch isolierten Herzens (Methode B; 1+2)
 - a) Kammerflimmern
 - b) Lungenoedem
 - c) Myocardiales Oedem und Myocardinfarkt
 - d) Abfall der Leistungsfähigkeit
2. Nachteile des unterstützten isolierten Herzens (Methode B;3)
3. a) Vorteile des isolierten Herzens
b) Vorteile des unterstützten isolierten Herzens
c) Anwendungsbereiche und Gegenüberstellung der beiden Methoden
4. a) Nachteile und
b) Vorteile des Experimentierens mit isolierten Präparationen überhaupt

V. ZUSAMMENFASSUNG

VI. LITERATURVERZEICHNIS

I. EINLEITUNG

Am Beispiel der Physiologie des Herzens, in einem leichter überschaubaren Teilgebiet, lassen sich die großen Stadien der Entwicklung der modernen, naturwissenschaftlichen Medizin sehr gut verfolgen. Die Funktionen der einzelnen Teile, ihr Zusammenwirken im Organismus, kurz das Lebensgeschehen zu verstehen, ist die Aufgabe der Physiologie.

Im griechischen Kulturbereich kommt es zu einer Ablösung des mythischen Denkens, also einer Naturauffassung, welche die Vorgänge in der Welt auf das Wirken dämonischer und göttlicher Gewalten zurückführt. An diese Stelle tritt zum erstenmal das Bestreben, die Erscheinungen der Natur aus natürlichen Ursachen zu erklären. Es entsteht hierbei lediglich ein theoretisches System, in das die unsystematisch gewonnenen und wenig umfangreichen Erkenntnisse eingebaut werden. Ein experimentelles Vorgehen ist noch kaum sichtbar.

NESTLE (35) nennt den Arzt ALKMAION von KROTON (um 500 v. Chr.) den ersten griechischen Physiologen, da er als erster Tierversuche und Tiersektionen zur Lösung biologischer und medizinischer Fragen ausgeführt habe.

Die Vorstellungen von HIPPOKRATES (460 - 377 v. Chr.) über das Herz lassen sich etwa folgendermaßen zusammenfassen:

Es besteht aus 2 Kammern und besitzt 2 Ohren. Zahlreiche Gefäße, darunter die Aorta gehen vom Herzen ab. Die Semilunarklappen mit ihrer Wirkung sind bekannt. Die linke Kammer ist blutleer, sie ist der Sitz der Wärme. Sie erhält durch die Atmung über die Lungenvenen Pneuma als Nahrung für ihr Feuer. Die eingepflanzte Wärme ist auch die Ursache für die Herzbewegung (39).

In der nächstfolgenden Entwicklungsstufe wird das Lebensgeschehen an bestimmte Strukturen gebunden. Bau und Lage der Organe werden Gegenstand der Forschung.

GALEN (129 - 201 n. Chr.) ist der Begründer der deskriptiven Anatomie, deren Bedeutung für das ärztliche Wissen er erkannte.

Er legte in das Herz den Spiritus vitalis, die Lebenskräfte für Pulsschlag, Blutbewegung und Wärmeverteilung. Er erhärtete seine Behauptungen auch teilweise durch Experimente. So bewies er z. B. durch eine Punktion des freigelegten Herzens am lebenden Tier, daß auch die linke Kammer Blut enthält und konnte so der Theorie von HIPPOKRATES widersprechen.

Die Lehren GALENS haben mit geringen Variationen bis zum Beginn der

Neuzeit eine unangefochtene Anerkennung gefunden. Erst als man im 16. und 17. Jhrd. begann, Leichen zu sezieren und die Anatomie zu studieren, riß man sich von den Vorstellungen der Antike los. Das war die erste unerläßliche Vorbedingung für den Fortschritt der Physiologie.

Es folgt die Stufe der funktionellen Morphologie, d.h., man versuchte aus dem morphologischen Zusammenhang der Teile Schlüsse auf ihre Funktion zu ziehen. Eine der wichtigsten Entdeckungen, die auf diese Weise zustande kamen, ist die Aufklärung der Blutbewegung durch WILLIAM HARVEY (1578-1657).

In seiner Schrift "Exercitatio anatomica de motu cordis et sanguinis" aus dem Jahr 1628 hat er als erster den Kreisweg des Blutes durch Lunge und Körper richtig erfaßt. Die Ergebnisse sorgfältiger Untersuchungen an freigelegten tierischen Herzen und an den Blutgefäßen versetzten ihn in die Lage, all die Ungereimtheiten der alten Theorien zu beseitigen.

Die Erkenntnis HARVEY'S baute fast ausschliesslich auf anatomischen und vivisektorisches Beobachtungen (z. B. Abschnürungen der Gefäße) auf. Aus den funktionellen Folgen eines künstlich gesetzten Eingriffs in die Morphologie zog man einen Schluß auf die Leistung bestimmter anatomischer Teile. Chemische und physikalische Gesichtspunkte wurden nicht herangezogen. Die Entdeckung des Blutkreislaufes war daher ein klassischer Beweis für die "Anatomica animata" und für den Erfolg einer scharfsinnigen Auswertung anatomischer Untersuchungen für die Erklärung von Organfunktionen. Einer der bedeutendsten Vertreter der anatomischen Experimentatoren war ALBRECHT VON HALLER (1708-1777).

Die Betonung der Automatie des Herzens ist eine seiner besten physiologischen Leistungen. In seinem Buch "Über die empfindlichen und reizbaren Teile des Körpers" gibt er zusammengefaßt in etwa an:

Das Fleisch des Herzens wird durch das einfließende und schwere Blut gereizt und zur Zusammenziehung gebracht. Die Nerven bedingen den Herzschlag nicht, denn auch ohne Verbindung mit Gehirn und Nerven und nach Herausnahme aus dem Körper zieht sich das Herz durch Füllung mit Blut, Luft und durch den elektrischen Funken zusammen (39).

Diese Theorien stützte er durch unzählige Tierexperimente. Zu erwähnen ist in dieser Gruppe noch der Franzose PIERRE CHIRAC (1650-1732), der als erster die Wirkung einer Coronarligatur am Hundeherzen erforschte und den nachfolgenden Herzstillstand bemerkte.

In der Mitte des 19. Jhrd. kommt es zu einer Loslösung von der Morphologie. Man beginnt physikalische und chemische Prinzipien in konsequenter Weise auf physiologische Probleme anzuwenden. Eine neue

Stufe physiologischer Erkenntnis wird gewonnen durch systematische Variationen der Beobachtungsbedingungen. Diese exakte, quantitativ vorgehende physikalisch-chemische Richtung erreicht etwa um die Jahrhundertmitte ihren ersten Höhepunkt.

Als bedeutender Vertreter dieser Richtung ist CARL LUDWIG (1816-1895) zu nennen. Unter anderem konstruierte er 1846 das erste Kymographion und führte damit die graphische Aufzeichnungsmethode in die experimentelle Physiologie ein. 1869 stellt er Untersuchungen am isolierten Froschherzen im künstlichen Kreislauf an.

Eine Weiterentwicklung der LUDWIG'SCHEN Versuche am Froschherzen stellen die Experimente mit isolierten Säugetierherzen dar. Durch systematische Variation der Beobachtungsbedingungen können diese Experimente zur Erforschung der gesetzmäßigen Vorgänge im funktionstüchtigen und funktionsuntüchtigen Herzen herangezogen werden.

Als Wegbereiter dieser Methode kann LE GALLOIS (10) angesehen werden, der 1812 die künstliche Durchblutung isolierter Organe anregte und zum Teil auch selbst ausführte. Um 1848 demonstrierte BROWN-SEQUARD (46) die Notwendigkeit, das Blut zu oxygenieren, das zur Durchblutung verwendet wurde.

Die Oxygenation des Blutes wurde 1895 durch JACOB (16) weiterentwickelt. Um Verletzungen der Blutelemente zu vermeiden, welche aus dem direkten Kontakt des Blutes mit Gas während der Arterialisierung zu entstehen schienen, wurde von ihm venöses Blut durch eine ausgeschnittene, künstlich ventilierte Lunge gepumpt. Er erhielt dadurch einen ununterbrochenen Nachschub von arterialisiertem Blut für die künstlich durchbluteten Organe.

Zum Begründer der exakten mathematisch-physikalischen Kreislaufanalyse wurde OTTO FRANK (1865-1944). In seiner Habilitationsschrift "Zur Dynamik des Herzmuskels" überträgt er die Erfahrungen von Skelettmuskel über isometrische und isotonische Kontraktionen auf die Dynamik des Herzmuskels.

1897 berechnete er exakt die Herzarbeit.

Eine experimentelle Prüfung der FRANK'SCHEN Gesetze erfolgte 1912 durch ERNST STARLING (1866-1927) am Warmblüterherzen mit Hilfe des nach ihm benannten Herz-Lungen-Präparates.

Durch diese Experimente mit isolierten Säugetierherzen konnten viele neue Erkenntnisse in den physiologischen und pathologischen Vorgängen des Herzens gewonnen werden. Die zunächst einfachen und teilweise ungenauen Versuchsvorrichtungen wurden in der Folgezeit durch technische Neuerungen ständig verbessert.

So erkennt GIBBON die Wege, die sich durch den extrakorporalen Kreislauf für die kardiovaskuläre Chirurgie öffnen (11). Nach 17 Jahren be-

harrlicher Laboratoriumsarbeit wird er schließlich 1954 mit dem ersten Erfolg bei der Anwendung der Herz-Lungen-Maschine beim Menschen belohnt, ohne die die jüngsten Entwicklungen in der Chirurgie nicht möglich wären (8). So schufen die Experimente an isolierten Säugetierherzen z. B. die Voraussetzungen für den künstlichen Ersatz von Herzklappen. Großen Einfluß haben diese Präparationen auch auf die pharmakologische Weiterentwicklung.

Jedoch sind die fundamentalen Probleme, die sich durch den Gebrauch von künstlichen Herzen, Lungen, Nieren, künstlicher Zirkulation und massiver Bluttransfusion erhoben haben, noch nicht alle beantwortet.

Auch mechanische Zusammenhänge, wie etwa das Klappenspiel des Herzens, die Blutströmung in den Vorhöfen und Ventrikeln, sind noch zu lösende Probleme.

Bei den Experimenten mit isolierten Säugetierherzen seien als Präparationsmethoden das alleinig isolierte Herz - das Herz, das durch eine Pumpe und eine isolierte Lunge unterstützt wird - oder mit Hilfe eines Gesamtorganismus, etwa einem Hund, seine Funktionen aufrecht erhält - hier aufgeführt.

Grundsätzliche Schwierigkeiten bei der Anwendung von isolierten Säugetierherzen sind die Probleme der Oxygenation, der Temperaturkonstanz und Weiterbeförderung der Durchströmungsflüssigkeit, sowie die Art des Perfusionsmediums.

In den folgenden Ausführungen sei ein kurzer Überblick vorwiegend über die Methodik der Experimente mit isolierten Säugetierherzen gegeben.

II. METHODEN

A. GRUNDSÄTZLICHE SCHWIERIGKEITEN BEI DER ISOLIERTEN ORGANPERFUSION

Bei der Perfusion eines isolierten Herzpräparates ist zunächst notwendig, daß das arterialisierte Blut unter einem bestimmten Druck in das isolierte Herzpräparat gelangt. Verschiedene Arten von Pumpen stellen diesen Druck her und dienen dazu, das venöse Blut, das von der Präparation kommt, weiterzutransportieren. Weiterhin muß es arterialisiert werden, indem das Kohlendioxyd entfernt und Sauerstoff in entsprechender Menge zugeführt wird. Zuletzt muß das so vorbehandelte Blut unter einem bestimmten Druck wieder in das arterielle Gefäßsystem gebracht werden. Die folgenden Ausführungen mögen einen Überblick über die verschiedenen Arten der Oxygenation, der mechanischen Systeme für den Transport des Blutes und über die Arten des Perfusionsmediums geben.

1. Oxygenation

a) Die Oxygenation durch die natürliche Lunge

Im Wirkungsgrad des Gasaustausches und in einer gleichzeitig bestehenden schonenden Behandlung des Blutes liegen die Vorzüge der isolierten Tierlunge, die nicht von künstlichen Oxygenatoren erreicht werden. So werden diese Lungen verwendet, um eine kontinuierliche Zufuhr von oxygeniertem Blut für das Durchblutungsexperiment zu erhalten.

Hier ist die autologe Lungenoxygenation hervorzuheben. Die Lunge stammt also ebenso wie das zur Ernährung benutzte Blut vom gleichen Tier wie das isolierte Organ. So werden vor allem immunologische Reaktionen vermieden. Homologe und heterologe Lungenpräparationen haben für die Oxygenierung von isolierten Organen wegen der auftretenden immunologischen Reaktionen keine Bedeutung erlangt.

Die folgende Abbildung zeigt die Anordnung für eine Oxygenation durch eine autologe Lunge, wie sie erstmals von JACOBJ verwandt wurde.

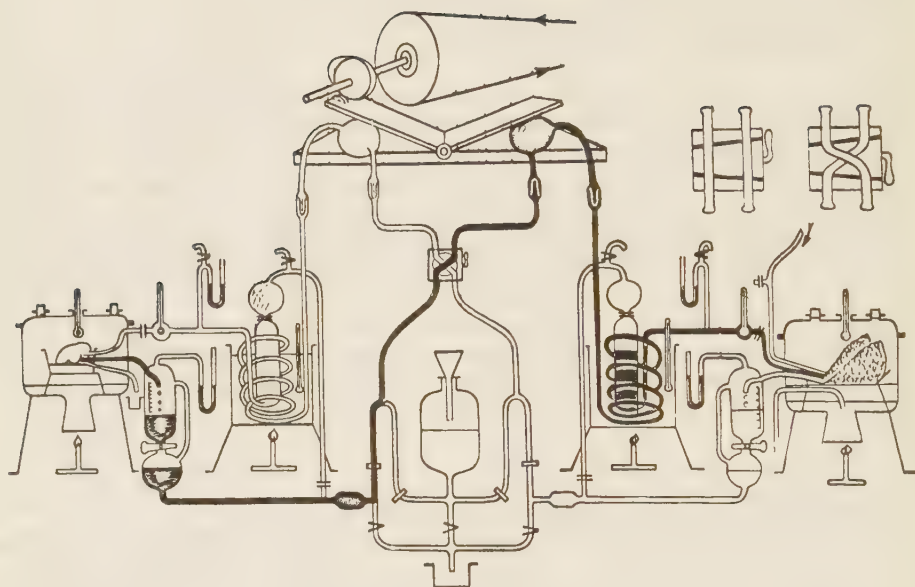


ABBILDUNG 1

Oxygenator nach JACOBJ (1895) zur kontinuierlichen Durchströmung eines isolierten Organs (links) mit Blut, das durch eine ventilierte Lunge (rechts) arterialisiert wird. Das venöse Blut verläßt das durchströmte Organ (schwarz), sammelt sich in einem Reservoir, wird durch einen zentralen Absperrhahn mit Hilfe eines Gummiballons angesaugt und unter der Kompression des Ballons durch die Spirale des "Heat exchangers" in die Pulmonalarterie gepumpt. Um das Organ zu durchströmen, folgt das arterialisierte Blut von der Pulmonalvene (weiß) einem Kreislauf, der dem des arteriellen Blutes entspricht.

Modifiziert nach JACOBJ (16) aus P. M. Galletti u. G. A. Brecher (8).

b) Intravaskuläre und pervaskuläre Oxygenation

Bei der Technik der intravaskulären Oxygenation wurde gasförmiger Sauerstoff direkt in die Venen injiziert. Es kam jedoch zu rasch auftretenden Gasembolien mit den entsprechenden zirkulatorischen Störungen, so daß von dieser Methode bald wieder Abstand genommen wurde (36).

1952 gibt LARY (24) die pervaskuläre Oxygenation an, bei der

O₂-Blasen durch einen porösen Filter in das venöse Blut gelangen, ohne Schaden anzurichten. So konnten Hundeherzen bis zu einer Stunde am Leben erhalten werden.

Aber diese pervaskuläre Oxygenationen haben den Nachteil, daß eine CO₂-Elimination nicht stattfinden kann.

c) Künstliche Oxygenatoren

Künstliche, mechanische Oxygenatoren wurden seit 1950 nach verschiedenen Prinzipien entwickelt.

Wie in natürlichen hängt auch in künstlichen Lungen der Gasaustausch von einer großen wirksamen Kontaktfläche zwischen Blut und Gas ab.

Diese weite Oberfläche kann entweder durch Dispersion des Gases im Blut (z. B. "Bubble-", "Foam"-Oxygenatoren) oder durch eine Dispersion des Blutes im Gas (z. B. "Spray"-Oxygenatoren, "Film"-Oxygenatoren), erreicht werden.

Man kann nun eine grobe Aufteilung in zwei Arten von Oxygenatoren vornehmen, wobei (s. Abb. 2) natürlich auch die verschiedensten Kombinationsformen Verwendung finden.

So hat in letzter Zeit die Kombination einer künstlichen Lunge mit einer künstlichen Niere Bedeutung erlangt. Durch Vorrichtungen dieser Art können sowohl nicht flüchtige Produkte des Zellstoffwechsels entfernt werden, als auch die Konzentration der Plasmalösung in genauen Grenzen gehalten werden.

Der unkomplizierteste Apparat dieser Art entspricht dem in Abb. 2B dargestellten Prinzip des Membranoxygenerators. Hier werden Gas, Wasser und andere Lösungen zusammen in der gleichen Vorrichtung ausgetauscht (9).

Durch den gleichzeitigen Gebrauch von künstlichem Oxygenator und künstlicher Niere kann die Oedemgefahr und die metabolische Azidose, die bei jedem Durchblutungsexperiment nach längerer Zeit entsteht, auf ein Minimum herabgesetzt werden. Die Perfusion kann so mit nur geringen biochemischen Veränderungen durchgeführt werden (8).

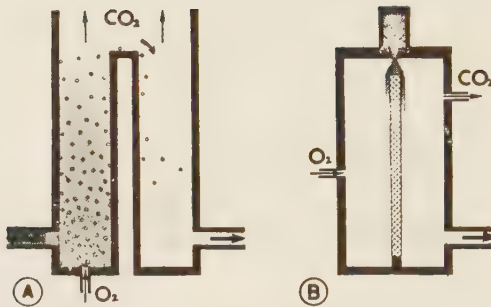


ABBILDUNG 2

Konstruktionsprinzipien von Oxygenatoren

- A: "Bubble"-Oxygenatoren bestehen im wesentlichen aus zwei Komponenten: Einem "Bubble"-Zylinder (Abb. 2a links) der über einen Überlauf mit einer sog. "Debubbling"-Kammer (rechts) verbunden ist, von der das arterialisierte Blut abgeleitet wird. Das CO_2 entweicht zusammen mit dem überflüssigen O_2 in die Atmosphäre.
- B: "Membran"-Oxygenatoren haben zwei dünne Plastikmembranen (dünne doppelte Linien), zwischen denen das venöse Blut durch eine Gaskammer geführt wird. Der Gasaustausch findet über die Membranen statt.

2. Wärmeaustauscher

Eine weitere wichtige Forderung bei Durchströmungsexperimenten ist die Konstanz der Temperatur der ernährenden Flüssigkeit. Zuweilen wünscht man auch kontrollierte Schwankungen der Temperatur, um deren Einfluß auf isolierte Organe zu studieren.

Die einzelnen Formen der Wärmeaustauscher anzuführen, würde zu weit führen.

Es sei hier auf die Ausführungen von GALLETTI und BRECHER (8) verwiesen.

3. Pumpen

Ein kontinuierlicher Fluß der Durchströmungsflüssigkeit - und damit eine konstante Ernährung des Organs -, ein bestimmtes Auswurfvo-

lumen des Herzens und ein entsprechender arterieller Druck müssen gewährleistet werden, um die physiologischen Voraussetzungen für das Überleben einer isolierten Organpräparation zu schaffen. Diese Bedingungen werden in den Versuchsanordnungen durch Pumpen erfüllt. Sie stellen jedoch die wichtigen Ursachen für eine Haemolyse des Blutes dar.

Nach grob mechanischen Gesichtspunkten kann man 3 Arten von Pumpen unterscheiden:

Kinetische-, Rotations- und Kolbenpumpen. Jedoch behandeln kinetische Pumpen das Blut viel zu roh, als daß sie für Durchblutungsexperimente gebraucht werden können, so daß lediglich die beiden anderen Arten Verwendung finden.

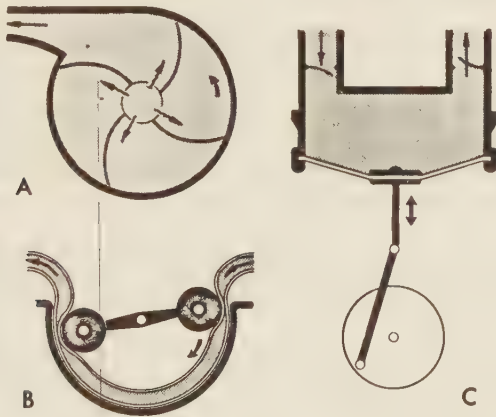


ABBILDUNG 3

Schema von Blutpumpen

A: Kinetische Pumpe

B: Rotationspumpe

C: Kolbenpumpe

(genauere Details s. bei GALETTI u. BRECHER, 8)

4. Arten von Durchströmungsflüssigkeiten

Von einem guten Durchströmungsmedium ist zu fordern:

- Eine adaequate Kapazität für den Transport von Sauerstoff und ernährenden Stoffen.
- Die richtige Einstellung des osmotischen Druckes.

- c) Der entsprechende Gehalt an biologisch wirksamen Ionen soll physisch-chemische, speziell kolloidchemische Zustandsänderungen am Zellprotoplasma verhindern, die mit Funktionsänderungen verknüpft sein können.
- d) Eine genügende Pufferkapazität im physiologischen pH-Bereich.

Es lag nahe, zunächst für die Versuche Blut zu verwenden. Hier galt es vor allem, die Blutgerinnung zu beseitigen. Die alte Methode, das Blut zu defibrinieren, ist heute lediglich noch von historischem Interesse. Man verwandte defibriniertes Blut desselben Tieres oder derselben Tierart, vermischt mit 1 bis 3 Teilen 0,9 % NaCl-Lösung oder einer Verdünnung mit der gleichen Menge Ringer-Lösung (16, 33).

Diese isotonischen Salzlösungen erniedrigen natürlich den kolloidosmotischen Druck, so daß Wasser in die umgehenden Gewebe abgegeben wird und Oedeme entstehen.

Die Beiseitigung der Blutgerinnung wird heute durch Heparin erreicht.

Wird ein ganzer Organismus oder ein Organ durchblutet, gibt man 2 mg pro kg. Etwa 50 % des aktiven Heparins verschwinden während eines Durchströmungsexperimentes in der Stunde, so daß man 1 mg pro kg Körpergewicht zugibt und entsprechend nach einer Stunde weitere Gaben, um eine Blutgerinnung genügend sicher zu verhindern (8).

Ein weiteres Problem stellt die Art des Blutes dar. Da die Menge des Blutes meistens begrenzt ist, wird man mit einem geschlossenen System arbeiten, in dem das Blut kontinuierlich zirkuliert.

Heterologes Blut - etwa von einem größeren Tier - wie man es früher öfter verwendet hat, scheidet wegen der zu erwartenden toxischen Reaktionen in dem durchbluteten Gewebe aus.

Homologes Blut - also von der gleichen Tierart - wird gewöhnlich benutzt, doch setzen die verschiedenen Blutgruppen und die durch das fremde Protein auftretenden anaphylaktischen Reaktionen eine Grenze. Leider ist die Technik der Blutgruppenbestimmung bei den Laboratoriumstieren noch nicht hinreichend zuverlässig in der Lage, derartige Reaktionen sicher zu verhindern.

Autologes Blut kann sofort zur Durchblutung isolierter Organe desselben Tieres verwendet werden, ohne die oben genannten Nachteile zu besitzen. Es ist lediglich in der Menge beschränkt.

Zunehmende Bedeutung erlangen in jüngster Zeit die Plasmaexpander. Ihre Vorteile sind offenkundig. Einmal können sie in beliebiger Menge gewonnen werden. Auch sind keinerlei anaphylaktische Reaktionen zu erwarten. Lediglich der Sauerstoff muß, da ja keine Sauerstoffträger vorhanden sind, physikalisch gelöst an das isolierte Organ herangebracht werden. Außerdem müssen die Plasmaexpander meist noch in

der Elektrolyt-Zusammensetzung modifiziert werden.

Wenn möglichst physiologische Versuchsbedingungen gefordert werden, besonders wenn sich das Experiment über mehrere Stunden erstreckt, ist das dementsprechend vorbereitete Blut dem Plasmaexpander vorzuziehen (19).

B. PRÄPARATIONSMETHODEN

Im folgenden seien die verschiedenen Varianten aufgeführt, das Herz eines Säugetieres zu isolieren, um an ihm Durchströmungsexperimente durchzuführen.

1. Alleinig isoliertes Herz

Original-Methode von O. Langendorff (22)

Versuchstier: Hunde, Katzen

Narkotisierung: Chloroform

Ernährungsflüssigkeit: Blut desselben Tieres oder derselben Tierart, aus den Carotiden gewonnen, defibriniert, durch Glaswolle filtriert und gewärmt.

Arterialisierung: d. Blutes durch Schütteln mit Luft

Medikamente: 0,7 % NaCl-Lösung zum Ausspülen des Herzens und der Gefäße nach Einsetzen der Kanüle.

Das Tier (Hund, Katze) wird durch Verbluten getötet, das Blut defibriniert und durch Glaswolle in die Injektionsflasche filtriert, in welcher es auf Körpertemperatur gehalten wird. Dann wird das Herz ausgeschnitten und in den aufsteigenden Teil der Aorta vor Ursprung der Kopfarterien unter Ausschluß von Luftblasen eine Kanüle nach dem Herzen zu angebunden, welche von der Injektionsflasche gespeist wird. Das Herz wird nun in eine Wärmekammer gebracht und durch die Kanüle Blut unter solchem Druck eingespritzt, dass die Semilunarklappen sich schließen und auch bei kräftiger Tätigkeit der linken Kammer sich nicht mehr öffnen. Das eingespritzte Blut muß in die Koronargefäße gelangen. Durch die Kranzvenen gelangt das Blut in den rechten Vorhof und fließt durch die Hohlvenen ab. Der Injektionsdruck wird durch eine Flasche von großer Kapazität hergestellt, deren Luftraum mit Hilfe des Druckes der Wasserleitung komprimiert und auf konstantem Druck gehalten werden kann. Sobald das Blut durch die Coronarien eindringt, beginnt das Herz zu pulsieren. Die Kammerbewegungen werden durch einen Lufttransmissionsschreiber registriert, indem die Herzspitze an einer besonders konstruierten Aufnahmetrommel zieht.

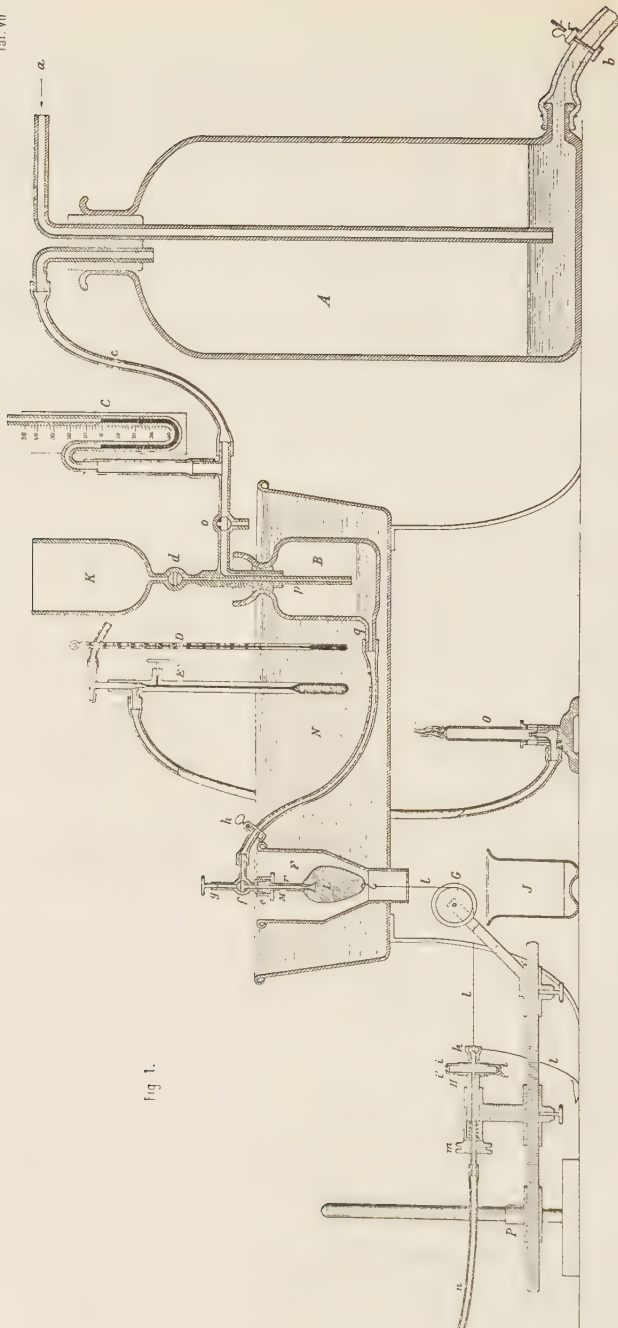


Fig. 1.

Original-Methode von O. Langendorff (1895)

Luftflasche A zur Herstellung eines gleichmäßigen Druckes, bei a mit der Wasserleitung, durch c mit der Blutflasche B verbunden. Das Blut gelangt durch den Fülltrichter K über die Injektionskanüle M in die Aorta. Das gesamte System befindet sich in einem Wasserbad N und wird durch einen Bunsenbrenner O bei konstanter Temperatur gehalten. Durch das Gefäß J wird das Blut wieder aufgefangen. Die graphische Aufzeichnung der Änderungen der Frequenz, Stärke und Form der Zusammenziehungen erfolgt durch einen Schreibapparat. Dieser besteht im wesentlichen aus der Aufnahmekapsel H die über einen Schlauch zu einer Marey'schen Kapsel führt, von der die Verkürzungen, die der Längendurchmesser der Kammern in der Systole erfährt, auf ein Rußkymographion übertragen werden (näheres s. b. O. Langendorff (22).

Eine Verbesserung erhielt dieses System durch den sog. BRODI-schen Herzapparat (33), der es gestattet, die Temperatur innerhalb von Stunden konstant innerhalb von $0,1 - 0,2^{\circ}\text{C}$ zu halten.

Weiterhin kann der Zufluß der Durchströmungsflüssigkeit noch gleichmäßiger gestaltet werden und so kleine Mengen benutzt werden, so daß Änderungen der Zusammensetzung oder Giftbeimengungen sich viel schneller bemerkbar machen.

Diese Anordnung Langendorffs bleibt auch heute noch die klassische Methode für alleinig isolierte Herzen, wenn sie auch durch technische Neuerungen ständig verbessert wurde. Vor allem aber hat sie sich befruchtend auf die folgenden Methoden, wie auf das Experimentieren mit isolierten Organen überhaupt, ausgewirkt.

2. Herz, Pumpe und Oxygenation durch die autologe Lunge (nach NEWELL MARTIN, 29)

Versuchstiere:	Hunde
Narkotisierung:	Mischung von Chloroform und Äther
Ernährungsflüssigkeit:	defibriniertes Blut vom Kalb
Arterialisierung:	durch die autologe Lunge

"Die fundamentale Idee, auf die sich meine ganze Arbeit über das isolierte Säugetierherz stützt, ist, alle Gefäße des Kreislaufsystems zu unterbinden, mit Ausnahme derer, die das Herz selbst versorgen. Die Lungenzirkulation wird intakt gelassen. Herz und Lunge werden lediglich mit soviel Blut versorgt, um ihre Lebenskraft zu erhalten. Das ZNS, das kein Blut erhält, stirbt bald ab. Ferner durchfließt das Blut für die Versorgung des Herzens keine anderen Organe als die Lungen und in diesen wird es auf einfache Weise arterialisiert.
(NEWELL MARTIN, 40)

Bei MARTINS Methode wird das Herz mit Blut versorgt, das durch die Lunge desselben Versuchstieres oxygeniert wird. Das Herz pumpet das Blut selbst gegen einen meßbaren Widerstand, so daß man unter beinahe normalen Bedingungen arbeiten kann. Man benötigt bei MARTINS Versuchsanordnung allerdings große Mengen von Blut, da kein kontinuierlicher Kreislauf zustande kam, so daß Blut von größeren Spendetieren - etwa vom Kalb - verwendet wurde. Dadurch kam es zu toxischen Effekten, was einer der größten Nachteile dieser Methode ist.

Es läßt sich bei der Versuchsanordnung regulieren:

- 1) Der Druck des einströmenden Blutes
- 2) Der Widerstand des Ausflusses
- 3) Die Temperatur des speisenden Blutes

JERUSALEM und STARLING (17) verwendeten einen Quecksilberwiderstand, der die Methode ziemlich vereinfachte, und der die benötigte Blutmenge erheblich reduzierte, so daß Blut desselben Tieres verwendet werden konnte. Lediglich der Kontakt des Blutes mit dem Quecksilber hatte einen schädigenden Effekt, so daß nach einer gewissen Zeit das Experiment durch ein Lungenoedem beendet wurde. Der Quecksilberwiderstand wurde deshalb bei KNOWLTON und STARLING (20) durch einen nicht toxischen Widerstand ersetzt.

Methode nach KNOWLTON u. STARLING (20):

Bei künstlicher Atmung und in Narkose wird der Thorax durch mediane Sternotomie eröffnet.

Die vom Arcus aortae entspringenden Arterien werden unterbunden, wodurch die gesamte Blutzufuhr zum Gehirn unterbrochen wird. Unterbindung der Arteriae und Venae mammae internae u. der V. azygos. Einbinden von Kanülen in Anomoma u. Cava superior. Die Kanülen sind mit Hirudinlösung gefüllt. Die Aorta descendens wird unterbunden. Der einzige Weg, der dem Blut jetzt offen steht, geht durch Aorta ascendens, Anomoma und Arterienkanüle (s. Abb. 5).

Durch ein T-Rohr steht die Arterienkanüle mit einem Quecksilbermanometer in Verbindung, das den mittleren Arteriendruck abzulesen gestattet. Im arteriellen System folgt ein zweites T-Rohr, dessen eines Ende in einem Reagenzglas B endet. Die Luft in diesem Reagenzglas wird mit steigendem arteriellen Druck komprimiert und übt so die Windkesselwirkung der elastischen Arterienwand aus. Das andere Ende reguliert pneumatisch den Blutdurchfluß. Am peripheren Ende von R fließt das Blut mit niedrigem Drucke aus und fällt in ein Gefäß N, das mit einem Saugheber versehen ist, der so eingestellt ist, daß das Blut aufgesaugt wird, sobald 10, 20 und 30 ccm im Gefäß gesammelt worden sind. Ein seitlicher Ast führt über einen Gummischlauch zu einer Marey'schen Kapsel D.

Jedesmal wenn das Blut angesaugt wird, kommt es zu einem Druck-

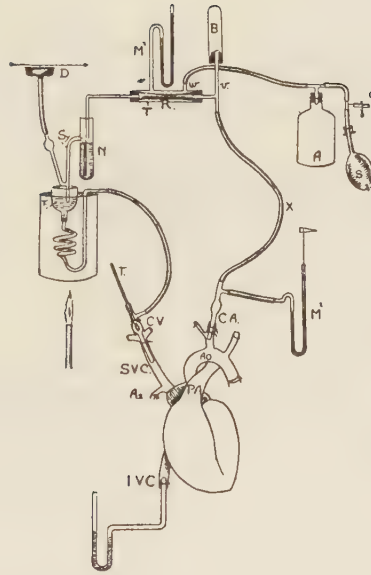


ABBILDUNG 5

Originalmethode von KNOWLTON und STARLING (1912)

- PA = A. pulmonalis
 AO = Aorta ascendens
 CA = Arterienkanüle
 M = Manometer
 B = Reagenzglas f. Windkesselwirkung
 R = Widerstand
 N = Auffanggefäß
 D = Marey'sche Kapsel
 T = Thermometer
 CV = Venenkanüle
 SCV = V. cava superior
 IVC = V. cava inferior
 A = Luftreservoir zur Änderung des Drucks in R
 S = Gebläse

wechsel innerhalb der Kapsel, deren Änderung des Oberflächenniveaus registriert wird.

Das ganze System taucht man in ein Wasserbad von beliebiger Temperatur ein. Von der Spirale unter N fließt das Blut durch einen Gummischlauch zu der Venenkanüle CV, die in der Cava superior liegt.

Die Cava-inferior wird unterbunden.

Das Thermometer T zeigt die jeweilige Temperatur des zufließenden Blutes an. Ein Rohr in der V. cava inferior, das mit einem Wassermanometer verbunden ist, zeigt den Druck im rechten Vorhof an.

So kann man bestimmen:

1. Den Auswurf des linken Ventrikels unter beinahe normalen Bedingungen, wobei man den arteriellen Widerstand beliebig verändern kann.
2. Den venösen Druck.
3. Die Temperatur des Blutes.

Während also bei dieser Art von Präparationen die Lungen und der Koronarkreislauf intakt bleiben und natürlich verlaufen, besteht der große Kreislauf aus einem künstlichen Schlauchsystem, in dem das von Spendertieren gewonnene und heparinisierte Blut durch die automatische Tätigkeit des isolierten Herzens angetrieben wird. Diese Tätigkeit unterliegt dabei den Starling'schen Herzgesetzen und ist abhängig von venösem Angebot und diastolischem Füllungsvolumen des rechten Ventrikels.

3. Herz mit Hunden

Diese Methode des isolierten Herzens mit einem unterstützenden Tier ist dadurch gekennzeichnet, daß zwischen einem Spendertier und einem isolierten Herzen Blut in kontinuierlicher Weise ausgetauscht wird. Das oxygenierte Blut des Spendertieres durchläuft den Koronarkreislauf des Herzens und kehrt dann zum venösen System zurück.

Die Methode wurde wohl erstmalig von FREDERICQ (7a) 1890 ausgeführt und von HEYMANS und KOCHMANN (15) 1904 zur Präparation eines isolierten Herzens angewandt. In der modernen experimentellen Chirurgie und Physiologie hat die Methode großen Anklang gefunden. So etwa bei BARCROFT und DIXON (2) oder SARNOFF et. al. (42), dessen Präparation hier angeführt sei.

Es wird ein Hundeherz isoliert, dessen linker Ventrikel das Blut durch einen Widerstand in ein Reservoir auswirft, von dem das Blut dann in den linken Vorhof zurückkehrt. Aus diesem geschlossenen System entweicht nur das Blut, welches durch die Coronargefäße in das rechte Herz gelangt. Dieses Coronarvenenblut wird durch die A. pulmonalis in das venöse System von einem zweiten Hund geleitet. Der zweite Hund liefert arterielles Blut in ein Reservoir, von dem aus der Kreislauf des isolierten Herzens aufgefüllt werden kann.

III. ANWENDUNGSMÖGLICHKEITEN DER ISOLIERTEN SÄUGETIERHERZEN

A. FUNKTIONELLE ANATOMIE DER HERZKLAPPEN

Um das Zusammenspiel der Herzklappen zu beobachten, wird erstmals von WORM MUELLER (34) eine entsprechende Anordnung angegeben. Er experimentiert mit speziell präparierten toten Ochsenherzen, deren Klappen durch Glasplatten zu beobachten sind. Diese Herzen sind mit einem entsprechend konstruierten Apparat durch Leitungen verbunden, der den Zustand der Systole und Diastole herstellt. Das ganze System wird mit Wasser gefüllt.

Da diesen Experimenten mit Pulsduplikatoren, die auch später weiterhin Verwendung finden, eine Reihe von Nachteilen anhaften, versucht man unter physiologischen Gesichtspunkten die Herzklappen am lebenden Herzen zu beobachten. Insbesondere durch die Entwicklung von Herzklappenprothesen haben diese Versuche aktuelle Bedeutung erhalten. So werden von W. SEIDEL et. al. (44) am spontan schlagenden HL-Präparat die Bewegungen des Mitralklappenringes beschrieben.

Zu diesem Zweck werden am isolierten Herzen zwei getrennte Kreisläufe eingerichtet. Der sog. Ernährungskreislauf für die Sauerstoffversorgung durch Blut und ein Experimentier-Kreislauf mit einer durchsichtigen Flüssigkeit zum Studium der jeweiligen Herzklappen.

Entsprechend der vorliegenden Arbeitshypothese bleibt ein Ventrikel frei von Blut, und eine Sichtkammer wird in den entsprechenden Vorhof eingenäht. Das Herz pumpt nun die klare, durchsichtige Flüssigkeit durch den Experimentierkreislauf; die schlagenden Klappen können durch das Sichtfenster genau beobachtet, gefilmt und ausgemessen werden, während das Myocard durch den getrennten Ernährungskreislauf mit Sauerstoff versorgt wird, so daß diese Präparation stundenlang am Leben erhalten werden kann.

An diesem Präparat wurde insbesondere die systolische Kontraktion des Mitralklappenringes gefilmt und ausgemessen.

B. DIE CORONARDURCHBLUTUNG DES ISOLIERTEN SÄUGETIERHERZENS

1. Mit Hilfe seines oben aufgeführten isolierten Präparates untersuchte O. Langendorff (23), wie sich Herzarbeit und Stromstärke in den Coronargefäßen gegenseitig beeinflussen, d.h. in wie hohem Maße die Stärke der Herzkontraktionen von dem Druck und der Stromgeschwindigkeit abhängt, mit der das Blut durch die Coronarien hindurchgeleitet wird. Die Frequenz der Herzschläge wurde dagegen nur wenig von

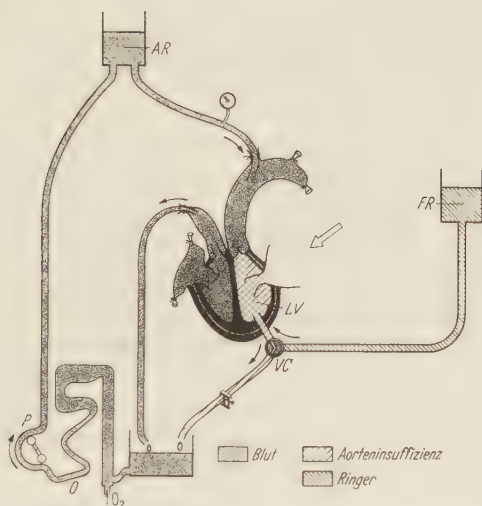


ABBILDUNG 7

Herz-Oxygenatorpräparat zur freien Betrachtung der Mitralklappe

Ein Ernährungskreislauf bringt das Blut aus dem arteriellen Reservoir (AR) in die Aorta und vorbei an der unter Druck geschlossenen Aortenklappe in die Coronarien und das Myokard. Das venöse Coronar-Sinusblut wird aus der Art. pulmonalis abgeleitet und nach Sauerstoffbeladung in einem Oxygenator (O) durch eine Pumpe (P) in das arterielle Reservoir zurückgeleitet. Nach Resektion des linken Vorhofes kann die Mitralklappe direkt beobachtet werden (Pfeil). Infolge eventueller Aorteninsuffizienz in den linken Ventrikel (LV) gelangendes Blut kann über einen Katheter in der Spitze des linken Ventrikels (VC) abgeleitet werden. Über den gleichen Katheter und einen Dreiwegehahn kann andererseits eine Spülflüssigkeit oder Blut aus einem Flüssigkeitsreservoir (FR) in den linken Ventrikel eingebracht werden, um die Mitralklappe zum Verschluss zu bringen und einen intraventrikulären Druck zu erzeugen, der direkt abhängig ist von den Zuflußbedingungen aus dem Flüssigkeitsreservoir. Zur Betrachtung der Tricuspidalklappe muß der Coronarsinus an Stelle der Art. pulmonalis kanüliert werden.

(nach SEIDEL, W. et. al., 44, 1966)

der Durchblutungsgröße beeinflusst. Diese Beobachtung war von weitgehend klinischer und vor allem pharmakologischer Bedeutung. Bleibt nämlich der Durchblutungsdruck und die Temperatur des durchfließenden Blutes konstant, so kan man - unter Berücksichtigung der Herztätigkeit - Veränderungen des Coronardurchflusses auf Veränderungen in der Weite der Strombahn beziehen. So untersuchte als einer der ersten O. LOEB (25) die Wirkung einiger Stoffe auf die Gefäßweite des Coronarkreislaufes.

2. Zahlreiche Autoren zeigten an HL-Präparaten, daß eine Erhöhung des Blutdruckes in der Aorta die Coronardurchblutung anwachsen läßt. (Langendorff (32) Anrep (1)

SALISBURY (40) zeigt weitere physiologische Faktoren auf, die das Blutvolumen des coronaren Systems beeinflussen. Er findet, daß das coronare Blutvolumen eine beinahe lineare Funktion des Coronararteriendruckes zwischen 30 und 125 mmHg ist.

Verminderungen der Kontraktionskraft oder der Herzfrequenz bewirken eine reversible Vermehrung des coronaren Blutvolumens. Diese Ergebnisse erhielt SALISBURY durch genaue Messungen des Gewichtes und des Residualblutes eines isoliert durchbluteten Herzens nach Unterbrechung der coronaren Zirkulation.

Faktoren, die den Coronararteriendruck bewirken, sind nach MEYER (30) 1963:

- a) die Blutmenge
- b) die Temperatur der betreffenden Flüssigkeit
- c) die "Dekompression" des linken Herzens
- d) die ventrikuläre Fibrillation.

C. DER MYOCARDSTOFFWECHSEL

1. Vor allem wurde der Gaswechsel des isolierten Säugetierherzens unter den verschiedensten Bedingungen erforscht, insbesondere der O_2 -Verbrauch des Myocards.
 - a) Die Beeinflussung des Gaswechsels durch die Temperatur
J. JORDAN und W. LOCHNER (18) untersuchten die Temperaturabhängigkeit des O_2 -Umsatzes eines nach LANGENDORFF isolierten und mit Kalium künstlich stillgestellten Meerschweinchenherzens. Der O_2 -Verbrauch liegt in den ersten 30 Min. bei $3,27 \pm 0,2 \text{ ml}^2/\text{min. pro } 100 \text{ g Feuchtgewicht}$. Die stillgestellten Herzen überleben auch ohne O_2 mind. bis zu 3 Stunden, sofern sie mit einer glucosehaltigen, physiologischen Salzlösung perfundiert werden.
 - b) Die Beeinflussung des Gaswechsels durch die Kontraktionsfrequenz
Eine Veränderung der Kontraktionsfrequenz und die damit verbun-

dene Beeinflussung des O_2 -Verbrauchs wird bei A.E. COHN (4) durch rhythmisch unterbrochene Stromstöße herbeigeführt. Vorherige Analysen dieser Beziehung sind nach COHN ungenügend, da die Mittel, die benutzt wurden, um die Herzfrequenz zu verändern, selbst dazu fähig sind, den O_2 -Verbrauch zu beeinflussen. So kann eine Vagusstimulation wie sie bei STARLING und VISSCHER (45) durchgeführt wird, sowohl direkt den Stoffwechsel des Herzmuskels beeinflussen, als auch durch seinen Einfluß auf Tonus und Kontraktionsfrequenz. Die elektrischen Reizungen dagegen haben keinen Einfluß auf den Stoffwechsel.

Bei Veränderungen der Herzfrequenz durch elektrische **Stimulation** findet COHN (4), daß der O_2 -Verbrauch bei Verdoppelung der Herzfrequenz etwa um die Hälfte ansteigt.

- c) Die Beeinflussung des Gaswechsel durch die Arbeitsleistung
Der respiratorische Stoffwechsel des HL-Präparates wird im Verhältnis zu den mechanischen Anforderungen, die dem Organ gestellt werden, vermehrt oder vermindert. Die chemischen Energiequellen werden im Verhältnis zu seinen Anforderungen freigesetzt.
(S. W. PATTERSON: 38)

Für die Energiefreisetzung am Herzmuskel sahen STARLING und VISSCHER (45) die initiale Faserlänge als maßgebend an.

Wenn das Herz unter einem bestimmten diastolischen Volumen arbeitet, bleibt die anfängliche Länge seiner Muskelfasern immer gleich. Unter konstanter Temperatur und gleichbleibenden chemischen Bedingungen, ist der O_2 -Verbrauch bei bestimmten diastolischen Volumen konstant, welche Arbeit das Herz bei diesem Volumen auch ausführt.

Am suffizienten und insuffizienten Warmblüterherzen untersuchte GOLLWITZER-MEIER (13) den Gaswechsel unter verschiedenen Arbeitsbedingungen und kamen zu folgenden Ergebnissen: Mit zunehmender Arbeit - entweder Vermehrung des Widerstandes oder Vermehrung des Zuflusses steigt der Gaswechsel des Warmblüterherzens.

Der Wirkungsgrad verbessert sich bei steigender Arbeit, erreicht ein Optimum und fällt bei höherer Arbeitsleistung wieder ab.

Der O_2 -Verbrauch beträgt bei einem arteriellen Widerstand von 100 mmHg und einem Minutenvolumen von 650 ccm ungefähr 2,5 ccm pro Gramm und Stunde.

Das Optimum des Wirkungsgrades verschiebt sich am insuffizienten Herzen nach niedrigeren Arbeitsbereichen hin.

- d) Die Beeinflussung des Gaswechsels durch die Innervation
Beim isolierten Säugetierherzen handelt es sich um eine denervierte Präparation. Soll also der Gaswechsel des Myocards bei einem

konstanten Tonus bestimmt werden, so ist diese Präparation besonders geeignet. Ist das Herz innerviert, beeinflussen einerseits Para- und Sympathikotonus den Gaswechsel, andererseits verändern reflektorische Vorgänge diesen Tonus in wechselnder Weise.

GOLLWITZER, MEIER und KRUEGER (12) untersuchten unter genauer und fortlaufender Messung der Herzarbeit den Einfluß einer Reizung von Vagus und Sympathicus auf den Gaswechsel des Warmblüterherzens.

Eine Reizung des Vagus durch elektrische Reizung, reflektorische Erregung durch Steigerung des Blutdruckes im Gehirn und durch Anoxaemie im Gehirn verringern den O_2 -Verbrauch des Herzens und steigern den Wirkungsgrad der Herzarbeit.

Reizung des Sympathikus (elektr. Reizung des linken Ganglion stellatum) steigert den O_2 -Verbrauch des Herzens und verschlechtert den Wirkungsgrad des Herzens.

2. Der Stoffwechsel nach anoxischem Herzstillstand

Der anoxische Herzstillstand durch Abklemmen der Aorta ascendens ist heute eine häufig angewandte Methode in der Herzchirurgie. Die Bedürfnisse des Myocards nach anoxischem Herzstillstand untersuchte SEBENIG (43). Sind O_2 -Mangel allein oder auch der Anstau von Stoffwechselprodukten Gründe des Versagens nach anoxischen Stillstand?

Er kam zu dem Ergebnis, daß der Zeitpunkt des kinetisch ischaemischen Herzstillstandes nicht primär auf dem O_2 -Mangel beruht, sondern mitbedingt ist durch die Anhäufung anaerober Stoffwechselprodukte im Myocard.

Ein Perfusionsvolumen von 80 ml pro 100 g erscheint für eine gute O_2 -Versorgung des Myocards ausreichend.

LOWRY und KRAYER (26) beschäftigten sich insbesondere mit der Auswirkung der Anoxaemie auf den Elektrolythaushalt des Myocards, der unter verschiedenen Bedingungen untersucht wird.

(2 Kontrollexperimente, bei 2 Experimenten wurde der O_2 - teilweise oder völlig durch Stickstoff ersetzt, bei 2 wurde das Myocard einmal mit Natrium, einmal mit Kalium vergiftet.) So zeigte das Myocard eines HL-Präparates, mit Luft oder einer Mischung von 5 % CO_2 und Luft versorgt, beinahe normale Elektrolytwerte.

Bei einem Herzversagen durch O_2 -Mangel kommt es zu einem Anwachsen von NaCl und Wasser und zu einem Abfall von Kalium im Myocard.

Diese Veränderungen werden dahingehend interpretiert, daß ein extrazelluläres Oedem entsteht ohne besondere Veränderungen in

den Muskelfasern selbst.

Auf die Unzahl der Arbeiten, welche die Wirkung von Pharmaka auf den Myocardstoffwechsel behandeln, kann hier nicht näher eingegangen werden.

D. DIE FUNKTION

1. Die Leistungsfähigkeit des Herzens

Mit Hilfe des isolierten HL-Präparates ist es möglich geworden, Einflüsse physikalischer, chemischer und medikamentöser Art auf den Herzmuskel experimentell aufzudecken. Um sich ein Bild vom jeweiligen funktionellen Zustand des Herzmuskels machen zu können, wurden Spannung und Länge des Muskelements während der einzelnen Phasen der Herztätigkeit mit entsprechenden Instrumenten aufgezeichnet. Nach O. FRANK (7) entsprechen Längen- und Spannungsveränderungen der Herzmuskulatur Änderungen von Volumen und Druck.

Es wird nun zunächst versucht, eine Analyse der natürlichen Zuckung des Herzmuskels zu geben und der Veränderungen, die durch dosierte, den physiologischen Bedingungen entsprechende Anforderungen gesetzt werden.

Die Arbeitskapazität einer Pumpe wird in Form ihres Auswurfvolumens pro Zeiteinheit charakterisiert.

Das systolische Auswurfvolumen konnte vor dem Experimentieren mit isolierten Herzen lediglich durch eine Bestimmung der Strömungsgeschwindigkeit des Blutes in der Aorta am ganzen Tier geschätzt werden, wobei sehr unterschiedliche Ergebnisse gewonnen wurden.

Durch die HL-Präparation war es zum ersten Mal möglich, den maximalen Blutausschuss direkt zu messen, wobei gleichzeitig alle anderen mechanischen Faktoren unter einer genauen Kontrolle standen. DONALDSON (6) gibt 1884 für den maximalen Blutausschuss während einer einzelnen Systole folgende Werte an:

bei einer Pulszahl von 180 pro Min. $\frac{1}{855}$ des Körpergewichts
bei einer Pulszahl von 120 pro Min. $\frac{1}{700}$ des Körpergewichts

Der Autor glaubte also noch an eine Abhängigkeit des Systolischen Minutenvolumens von der Herzfrequenz, was durch Markwalder, Knowlton, Patterson und Starling (27, 37, 20) widerlegt wurde, die sich vor allem mit dieser bedeutendsten quantitativen Bestimmung am Herzen, dem Auswurfvolumen beschäftigten. Sie kommen zu Ergebnissen, deren wichtigstes als sog. STARLING-Mechanismus in die Physiologie eingegangen ist:

"Der Herzauswurf ist durch Zufluß des Blutes zum Herzen und durch dessen Anstieg bestimmt. Er kann innerhalb sehr weiter Grenzen gemäß dem Blutzufuß anwachsen oder vermindert werden." (37)

Die wesentlichen Ergebnisse der Experimente von Markwalder und Starling (27) seien in den folgenden Diagrammen dargestellt.

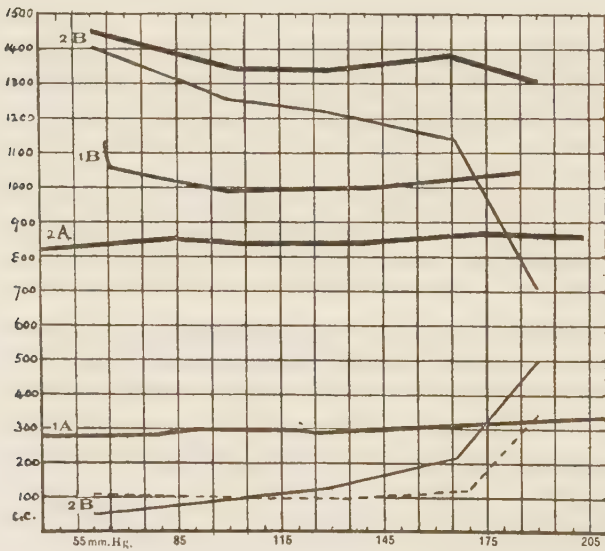


ABBILDUNG 8

Diagramm von Markwalder und Starling (27)

Der gesamte Auswurf des linken Ventrikels in Relation zu Blutzufuhr und wechselndem arteriellem Widerstand

Ordinate: bei der Messung des Minutenvolumens entsprechen die Unterteilungen 100 cc/min., bei der Messung des venösen Druckes mm Wassersäule

Abszisse: arterieller Widerstand in mm Hg

1A und 2A beziehen sich auf die Experimente mit mäßigem Blutzufuß. 1B und 2B auf Experimente mit großem Blutzufuß. Das gesamte Auswurfvolumen, d.h. das systematische und das coronare, sind jeweils durch eine dicke Linie dargestellt. Sind der coronare und der systematische Auswurf getrennt, ist er durch dünne Linien gekennzeichnet. Den venösen Druck im gleichen Experiment, gemessen in der V. cava inf., stellt die durchbrochene Linie dar.

Ergebnis

Das gesamte Minutenvolumen bei einem konstanten venösen Zufluß ist innerhalb sehr weiter Grenzen unabhängig vom arteriellen Widerstand.

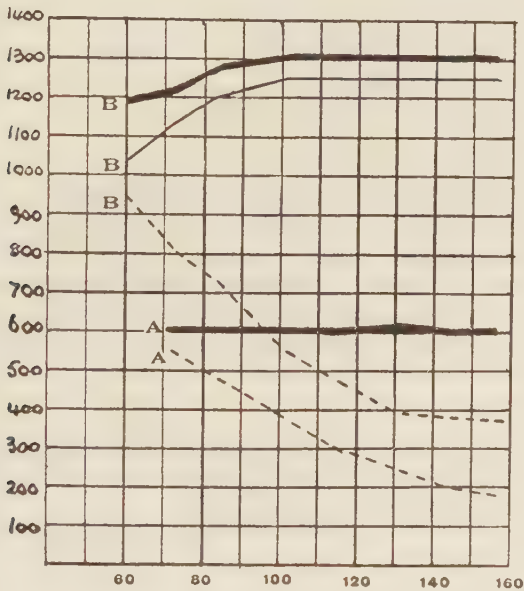


ABBILDUNG 9

Diagramm von Markwalder und Starling (27)

Einfluß der Pulsfrequenz (festgelegt durch die Temperatur) auf das Minutenvolumen und die coronare Circulation

Ordinate: Minutenvolumen in cc/min.

Abszisse: Pulsfrequenz/min.

Das gesamte Auswurfvolumen (d.h. systematisches und coronares Volumen) ist durch dicke Linie dargestellt. A zeigt das Minutenvolumen bei mäßigem venösen Zufluß (ungefähr 600 cc/min.), B das Minutenvolumen bei einem venösen Zufluß von etwa 1300 cc/min., die dünne Linie bei B stellt den systematischen Auswurf dar, die vertikale Distanz zwischen dicker und dünner Linie von B entspricht dem Coronardurchfluß.

Ergebnis

Das Minutenvolumen ist innerhalb sehr weiter Grenzen unabhängig von der Pulsfrequenz und somit von der Temperatur.

Man kann diese Eigenschaften nur erkennen, wenn man das Herz unter konstanten Bedingungen, also am HL-Präparat untersucht. Bei Beobachtungen am Herzen in situ sind diese konstanten Bedingungen nicht gewährleistet.

Die von SARNOFF (42) in jüngster Zeit ermittelten Leistungscharakteristika beim unterstützten HL-Präparat (Methode: II. D. s. o.) seien hier kurz aufgeführt:

Aortendruck:	200 mm HG
Minutenvolumen:	5,0 l
Herzarbeit/Min.:	9,0 mkg
Herzarbeit pro 100 g	
Herzgewicht:	3,1 mkg

Diese oben angeführten Daten wurden bei einem durch ein Spendetier unterstützten Herzen gewonnen. Sie stellen wohl nicht das Maximum dar, das ein Herz beim intakten Hund erreichen kann, da dieser metabolische und neurale Einflüsse auf die Aktivität des Herzens geltend machen kann. Jedoch besitzt das unterstützte Herz verbesserte Leistungskurven, gegenüber dem isolierten, metabolisch nicht unterstützten Herzen.

2a) Frequenz

Eine große Anzahl von Autoren beschäftigte sich mit dem Einfluß verschiedener physiologischer Faktoren auf die Herzfrequenz, Erregungsbildung und Erregungsleitung.

Bereits 1882 untersuchten MARTIN (28) und 1914 KNOWLTON (20) den direkten Einfluß des variierenden arteriellen und des venösen Druckes auf die Frequenz eines Säugetierherzens. Faktoren, die sich bei fast allen Experimenten ändern und deren Einfluß man genau kennen muß, bevor weitere Schlüsse gezogen werden können. Beide kamen zu dem Ergebnis, daß Veränderungen des arteriellen oder des venösen Druckes innerhalb physiologischer Grenzen, keinen Einfluß auf die Pulszahl des isolierten Hundeherzens haben.

MARTIN (29) beschäftigte sich auch mit den Wirkungen von Temperaturveränderungen auf die Herzfrequenz. Er kam zu dem Ergebnis, daß Temperaturveränderungen die Herzfrequenz nicht durch eine Stimulation afferenter Nerven im Endokard beeinflussen, welche auf die motorische Ganglien wirken, sondern sie wirken direkt auf die Muskelfasern oder auf die Nervenzellen des Organs.

O. LANGENDORFF (22) setzte die Herzfrequenz als Funktion der Temperatur und kam zu folgenden Ergebnissen:

Die Herzfrequenz des isolierten Herzens wird entscheidend bestimmt durch die Temperatur. Sie variiert direkt wie die Temperatur; die Kurve, welche die Relation zur Temperatur zeigt, weist eine gerade Linie auf (20).

JERUSALEM und STARLING (17) beschäftigten sich mit der Bedeutung des Kohlendioxyds für die Herzfrequenz. Sie kamen zu dem Schluß, daß ein Ansteigen der CO_2 -Spannung eine Verlangsamung des Herzschlages nach sich zieht.

b) Erregungsbildung

Ohne die Eigenschaft der automatischen Erregungsbildung beim Herzen - wären Experimente mit isolierten Herzen nicht möglich. Schon 1895 ging Langendorff (22) der Frage nach, ob es dem allem Anschein nach toten Herzen gelingt, seine automatische Tätigkeit wieder aufzunehmen und welche Ursache die Erregung hat.

Bei seinen Experimenten mit isolierten Säugetierherzen, bringt Langendorff lediglich durch eine Durchblutung der Coronarien das anscheinend tote Herz zum Schlagen und beweist so die autochthone Bildung der Herzreize.

In einer moderneren Arbeit versuchte Vick (47) zu beweisen, daß das Schrittmachergewebe bei einer Dehnung des Herzens mit einer vermehrten Aktivität reagiert. Er benützte bei der HL-Präparation vermehrte intramurale Drucke, um die Dehnung des Herzens zu erzeugen. Außerdem wurde die spontane Aktivität studiert, die ihren Ursprung von anderen Teilen des Herzens nimmt, indem man den Schrittmacher zerstört und das Hiss'sche Bündel unterbricht. Die Ergebnisse zeigen, daß die Vorhofdilatation oder der vermehrte arterielle Druck bei der Entstehung von einigen Arrhythmien des Herzens beteiligt sein kann.

Langendorff (22) setzte auch elektrische Reize, bestimmte die Refraktärzeit während der Systole, beobachtete auftretende Extrasystolen und das sog. "Wogen" des Herzens, das durch stärkere elektrische Reize herbeigeführt und durch längeres Unterbrechen des Blutstromes wieder abgestellt werden kann.

E. UNTERSUCHUNGEN ZUR PATHOPHYSIOLOGIE

1. Die Erzeugung einer künstlichen Herzinsuffizienz

Die Erzeugung einer künstlichen Insuffizienz am isolierten Herzen dient einmal der Erforschung des Wesens der Insuffizienz, zum anderen der Erprobung wirksamer Gegenmittel. O. KRAYER (21) gibt 1931 eine Definition der Herzinsuffizienz im Zusammenhang mit der Steigerung des Venendrucks und prägte den Begriff der Suffizienzgrenze des Herzens.

Die Insuffizienz des isolierten Herzens kann durch eine zu große Anforderung an das Herz erreicht werden, entweder bei normaler haemodynamischer Belastung und gleichzeitiger Schädigung des Or-

gans, oder aber - durch unnatürlich hochgestellte Forderungen an das normale Herz.

Die Abnahme des Minutenvolumens stellt bei einer Insuffizienz kein zuverlässiges Kriterium dar, da das Herz auch nach einer Schädigung sein Minutenvolumen bei gleichem Angebot aufrecht erhalten kann. Man spricht dann von einer kompensierten Insuffizienz des Herzens.

Ein verlässliches Zeichen für das Auftreten einer Schädigung in der kompensierten Phase ist der Anstieg des Venendrucks. Am HL-Präparat des Meerschweinchens erzeugten Hennersdorf (14) und Wilke (48) eine Herzinsuffizienz durch Phenylbutazonintoxikation, Hypoxie, durch Beatmung mit reinem Sauerstoff, Drucküberbelastung und durch Digitalisintoxikation.

2. Die Erzeugung von künstlichen myocardialen Oedemen

Die Verhütung des myocardialen Oedems ist ein wichtiges Problem in der Therapie der Herzkrankheiten. Salisbury (41) versuchte nun an isolierten Hundeherzen Oedeme zu erzeugen und gleichzeitig ihr genaues Auftreten zu registrieren.

Zu diesem Zweck wurden isolierte Hundeherzen durchblutet, während das Herzgewicht elektrisch registriert wurde. Die Anwesenheit eines myocardialen Oedems und das Maß der Flüssigkeitsanhäufung im Herzmuskel wird auf Grund der Anschläge der Gewichtsregistration und auf Grund des Unterschiedes des direkt gewonnenen Herzgewichts vor und nach dem Experiment beobachtet. Mit dieser Methode kam Salisbury zu folgenden Ergebnissen:

Postmortal zeigensich Herzöedeme als frühe morphologische Zeichen eines akuten Infarkts und in chronisch ischaemischen Regionen. Wenn das Herz mit Hilfe eines Spender-Hundes durchblutet wird und nicht anderweitig verletzt ist, häuft sich kein Flüssigkeitsöedem an, außer der Coronardruck übersteigt 200 mmHg.

Ein myocardiales Oedem bildet sich, wenn das Blut mit Ringerlösung verdünnt wird oder nach Herzverletzungen. Das Maß der Oedem-Formation ist dann abhängig vom Coronardruck. Oedematöse Herzen können veranlasst werden, Gewicht d.h. oedematöse Flüssigkeit zu verlieren, wenn sie mit einem Druck unter 100 mmHg durchblutet werden.

Die Perfusion mit Blut aus einem Oxygenator bewirkt meistens sofort myocardiale Oedeme.

Die Reihen der angeführten Autoren ließe sich erheblich verlängern. Erwähnt wurden vor allem die bedeutenden Ergebnisse der Pioniere dieser Methode, die die Grundlage für weitere Arbeiten auf diesem Gebiet legten.

Besonders die große Anzahl von Arbeiten auf pharmakologischem Gebiet muß hier unerwähnt bleiben. An Hand der neueren Arbeiten konnte die Gültigkeit der Methode in der modernen Physiologie und experimentellen Chirurgie aufgezeigt werden.

IV. SCHLUSSBEMERKUNGEN

Wie bei jedem Experiment ist auch bei der Perfusion des isolierten Säugetierherzens der schwächste Punkt in der Versuchsanordnung der entscheidende Faktor. Besonders wenn es zu einer Verletzung des Organs kommt, kann auch eine Perfektion der anderen Faktoren den Schaden nicht wieder gutmachen. Bleibt die Verletzung latent, so ist der Wert der erhaltenen Ergebnisse sehr verringert. Auch ist es bei den Experimenten wichtig, die begrenzten Möglichkeiten der Methode zu erkennen. Viele der Arbeiten sind von begrenztem Wert, wenn man außer Acht gelassen hat, daß der Gesamtorganismus durch seine nervösen und humoralen Beziehungen zum Herzen die durch das Experiment erhaltenen Ergebnisse entscheidend verändern kann. Im Folgenden seien die Schwierigkeiten und Nachteile der verschiedensten Präparationsmethoden und ihre Vorteile aufgeführt.

1. Nachteile und Schwierigkeiten bei den Präparationsmethoden des klassisch isolierten Herzens

Zunächst mußten die Pioniere der Methode des klassisch isolierten Herzen Schwierigkeiten meistern, die heute auch noch von Bedeutung sind, aber teilweise gut beherrscht werden können.

Bei den früher mit dem Froschherz durchgeführten Versuchen genügte die bloße Durchströmung der Herzhöhlen, um es stunden-, ja tagelang lebensfrisch zu erhalten. Das mit einem eigenen Gefäßsystem versehene Warmblüterherz erhebt dagegen größere Ansprüche an die Versuchstechnik.

So setzte oft plötzlich eintretendes Kammerflimmern dem Experiment ein Ende oder verfälschte zumindest die Ergebnisse. Da kleinere Verletzungen am Herzen oft nicht vermieden werden können, tritt auch heute noch in bis zu 70 % der Experimente Kammerflimmern auf (nach Salisbury, 40). Diese Erscheinung wird heute sofort mit Herzmassagen und elektrischen Defibrillation bekämpft, um einer Dilatation des Herzens vorzubeugen.

Die ersten Präparationen waren halboffene Systeme. Deshalb wurde eine große Menge an Blut gebraucht, so daß meist das von größeren Spendertieren benutzt wurde.

Durch die Anwendung von heterologem Blut kam es zur Bildung eines Lungenödems, so daß die Oxygenation des Blutes nicht mehr gewährleistet war und durch den vermehrten Lungenwiderstand die Arbeitskapazität des isolierten Herzens überschritten wurde.

Aber auch bei Verwendung von autologem Blut wurde oft gegen Ende

der Experimente die Lungenventilation durch ein beginnendes Lungenoedem insuffizient, so daß immer mehr Wert auf die Ergebnisse zu Anfang der Versuche gelegt wurde. Bei Untersuchungen, die mit erhöhten venösen Drucken einhergehen, ist die Oxygenation durch die natürliche Lunge nicht die Methode der Wahl, da unvermeidlich Lungenoedeme auftreten (11). Als weiterer Nachteil der Lungenoxygenation ist anzuführen, daß die Lunge zusätzlich Metabolite in den Blutkreislauf bringen kann (43). Durch Verletzungen, durch Verdünnen des Blutes mit Ringerlösungen und dgl. kann es auch zu einem myocardialen Oedem kommen. Auch bei einem zu hohen Perfusionsdruck, wobei jedoch der Coronardruck nach Salisbury (41) bis zu 200 mmHg betragen darf, kann ein Oedem im Herzmuskel entstehen.

Beobachtete Myocardinfarkte, die natürlich die Leistungsfähigkeit des Herzens erheblich beeinflussen, sind entweder einer inadäquaten Berechnung der Antikoagulantien oder dem nicht richtig gereinigten Apparat zuzuschreiben. Auch Blutinkompatibilität kann eine Rolle spielen, ebenso eine auftretende Luftembolie.

Da das isolierte Herz seiner normalen Stoffzufuhr beraubt wird, außerdem die O_2 -Sättigung während des Versuches durch das auftretende Lungenoedem (s. oben) absinkt, kommt es zu einem Leistungsabfall des Herzens. Die maximalen Aortendrucke und Auswurfvolumen, die in solchen Präparaten erreicht werden, sind weit unter jenen, welche das Herz im intakten Tier erreichen kann (42).

Durch diesen Leistungsabfall sind die in längeren Zeitabschnitten hintereinander erreichten Daten oft verschieden, so daß die Interpretation des Gesamtergebnisses sehr erschwert wird.

So werden meistens nur die Ergebnisse zu Beginn der Experimente verwertet. Untersuchungen über längere Zeitabschnitte - ca. über 90 Minuten hinaus - sind mit klassisch isolierten Säugetierherzen nicht möglich, ohne eine dem Leistungsabfall entsprechende Verfälschung der Ergebnisse in Kauf zu nehmen.

2. Nachteile des unterstützten isolierten Herzens

Das isolierte Herz, das von einem Tier der gleichen Art unterstützt wird, also mit dem Spendertier verbunden ist, wird den mannigfachen Einflüssen dieses Tieres ausgesetzt sein. Vor allem läßt es sich nicht vermeiden, daß Stoffwechselprodukte des Spendertieres das Herz in seiner Funktion oft unkontrollierbar beeinflussen.

Besonders bei pharmakologischen Versuchen ist dieser Einfluß des unterstützenden Tieres nicht erwünscht.

So sind z. B. beobachtete Tachykardien zum Teil auf den Einfluß der sympathomimetischen Amine des unterstützenden Tieres zurückzuführen. Sarnoff (42) setzt dann die hohe Frequenz mit Veratramin herab.

Weiterhin kommt es auch bei der unterstützten HL-Präp. etwa 30 Min. bis 1 Std. nach der Isolation zu einem Abfall des Coronargefäßwiderstandes, was wahrscheinlich auf die Denervation zurückzuführen ist (1).

Dieses Phänomen begrenzt den Wert der Präparation, um die Faktoren zu studieren, die die Coronardurchblutung regulieren. Die spontane Herzfrequenz, die sich einstellt, liegt zwischen 120 - 150/min., so daß die Wirkungen beim Wechsel der Herzfrequenz nur in diesem Bereich getestet werden können (42).

Trotzdem das Leistungsniveau des unterstützten HL-Präparates über dem des isolierten Herzens liegt, wird nicht das Maximum an Leistung eines intakten unanaesthesierten Tieres erreicht, da dieses doch vielfältige metabolische und neurale Einflüsse auf die Herzaktivität geltend machen kann.

3a) Vorteile des isolierten Herzens

Die Präparation des völlig isolierten Herzens ist verhältnismäßig einfach. Das Blut, welches das Herz versorgt, passiert kein anderes Organ als die Lunge oder auch einen Oxygenator, wo es den bekannten Veränderungen unterzogen wird.

Außerdem erweist sich das gut mit oxygeniertem Blut versorgte isolierte Herz als sehr widerstandsfähig und ist verschiedenen zusätzlichen Eingriffen gewachsen, wenn auch durch die bestehenden Nachteile (s. oben) nur für etwa 90 Min. Durch die einfache Versuchsanordnung des isolierten Herzens kann man unter fast den gleichen Bedingungen wie bei einem physikalischen Experiment arbeiten. Vor allem können keine unberechenbaren Faktoren, insbesondere Stoffwechselprodukte des Gesamtorganismus, die Funktion des Herzens in irgendeiner Weise beeinflussen.

So ist bei elementaren Versuchen, besonders im Bereich der funktionellen Anatomie und Physiologie das gänzlich isolierte Herz dem teilweise isolierten vorzuziehen.

b) Vorteile des unterstützten isolierten Herzens

Bei der durch ein Spendertier unterstützten HL-Präparation wird versucht, dieselbe Kontrolle der haemodynamischen Gegebenheiten - wie im klassisch isolierten HL-Präp. - damit zu verbinden, daß dem Herzen seine biochemische Umgebung weitgehend erhalten bleibt. Wie schon erwähnt, wird dann die Leistung des Herzens durch die Zufuhr normaler Nahrungsstoffe nicht in dem Maße eingeschränkt, wie beim völlig isolierten Herzen.

Auch der Elektrolytgehalt des durchströmenden Blutes bleibt während der Versuchsdauer konstant, da er durch das unterstützende Tier in physiologischen Grenzen gehalten wird. Die O₂-Sättigung des Blutes

kann nicht wesentlich absinken, da sie durch die völlig intakten Lungen des Spendertieres konstant bleibt. Komplikationen in Form eines Lungenödems können sich bei dieser Art der Präparation kaum einstellen. Nach Sarnoff (42) blieben während eines 6-stündigen Versuches mit einer unterstützten HL-Präp. Aortendruck, Minutenvolumen und Herzfrequenz auf fast gleichem Niveau.

c) Anwendungsbereiche und Gegenüberstellung der beiden Methoden

Wenn es gilt, unter möglichst physiologischen Bedingungen zu arbeiten und die volle Leistungsfähigkeit des Präparates über mehrere Stunden zu erhalten, so ist wohl das unterstützte HL-Präp. dem völlig isolierten Herzen vorzuziehen. Soll jedoch das Herz ohne jegliche Einflüsse vom Gesamtorganismus bleiben, wie es etwa oft bei pharmakologischen Experimenten gefordert wird, so ist das völlig isolierte Herz mit optimaler Oxygenation die Methode der Wahl.

Auch für Experimente der funktionellen Anatomie, wo eine lange Überlebensdauer des Präparates nicht unbedingt erforderlich ist, dürfte die völlig isolierte Herzpräparation ausreichend sein.

4. Nachteile und Vorteile des Experimentierens mit isolierten Präparationen überhaupt

Die verschiedenen Nachteile der einzelnen Präparationen sind nun in groben Zügen erwähnt worden. Von manchen Seiten werden Bedenken gegen die Anwendung künstlicher, mehr oder weniger schematisierter Kreislaufsysteme überhaupt geäußert.

In einer isolierten Herzpräparation wird das Gleichgewicht der Organbeziehungen zerstört. Das isolierte Organ ist aus den nervösen und humoralen Steuerungsmechanismen gelöst.

Vor allem die völlige Trennung des Präparates vom nervösen Zentralorgan wird immer wieder als unphysiologisch angegriffen (32). Neben diesen auf der Hand liegenden Nachteilen muß der Forscher auch heute noch Faktoren in Betracht ziehen, die kaum beeinflussbar und unphysiologisch sind:

So der nicht-pulsierende Zufluß, Beeinträchtigung des venösen Rückflusses durch die Kanülen, abnormes Öffnen und Schließen von Kapillaren oder arteriovenösen Anastomosen, um nur einige zu nennen.

Ein künstlicher Blutkreislauf schließt außerdem noch haematologische Abnormalitäten mit ein, z. B. eine zeitweilige Blockade des Gerinnungsmechanismus, anwachsende Zellzerstörung und zunehmende Freisetzung von Stoffwechselprodukten des Plasmas und der Blut-elemente (8).

Trotz dieser Nachteile ist die künstliche Durchblutung isolierter Präparationen eine vorzügliche Methode für analytische Studien. Beim Herzen in situ würde man wohl durch geeignete experimentelle Maßnahmen zu manchen Ergebnissen kommen, es würde jedoch wohl nie gelingen, reine Versuchsbedingungen zu bekommen und die gesetzten mechanischen Einflüsse quantitativ abzustufen. Vor allem gestattet es das isolierte Präp., nach Belieben einen oder mehrere der die Herztätigkeit beeinflussenden Faktoren zu verändern, bei Konstanz der anderen Faktoren. So kann etwa verändert werden: Das Schlagvolumen durch Änderung des venösen Zuflusses, die Höhe der Belastung durch Veränderung der peripheren Widerstandes, die Frequenz durch Änderung der Temperatur oder durch Änderung des Schrittmachers und durch Änderung der Zusammensetzung des Durchströmungsblutes das biochemische Milieu. So wurde die isolierte Präparation in den letzten Jahren auch klinisch angewandt, um hohe lokale Konzentrationen von chemotherapeutischen Mitteln zu erreichen (8).

Ohne diesen gewissen Schematismus der isolierten Herzpräparation wäre es nicht möglich gewesen, sowohl die Funktion als auch den Stoffwechsel des Herzens und seine Beeinflussung durch Pharmaka so exakt zu erforschen. Die Präparation erlaubt außerdem noch unter extremen metabolischen Bedingungen und mit extremer Aktivität des Herzens zu arbeiten, was in einem Gesamtorganismus nicht erreicht werden kann.

Haben sich erst mit Hilfe des Schemas der isolierten Herzpräparation die Gesetzmäßigkeiten der beobachteten Veränderungen nachweisen lassen, so wird man die einmal erkannten Gesetze auch beim Herzen in situ innerhalb des Gesamtorganismus wiedererkennen.

V. ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Arbeit wurde zunächst über die historische Entwicklung der isolierten Herzpräparationen beim Säugetier berichtet, die in der Mitte des vorigen Jahrhunderts zum ersten Mal in der Physiologie Verwendung fanden. Es wurden kurz die grundsätzlichen Schwierigkeiten bei einer isolierten Organperfusion erwähnt, so vor allem die Oxygenation des durchströmenden Blutes. Als Methoden der isolierten Herzpräparation kommen im wesentlichen drei in Frage: Das alleinig isolierte Herz, das isolierte Herz mit der Oxygenation durch die autologe Lunge oder durch einen künstlichen Oxygenator und drittens das isolierte Herz, das durch ein weiteres Tier der gleichen Art unterstützt wird. Diese verschiedenen Arten der Präparation konnten in der Erforschung von funktioneller Anatomie, Myocardstoffwechsel und physiologischer Funktion des Herzens eingesetzt werden. Die Vor- und Nachteile der einzelnen Präparationsmethoden wurden erörtert, auf ihre optimale Zweckmäßigkeit bei einem bestimmten Anwendungsgebiet eingegangen. Die Ergebnisse von zahllosen Experimenten haben viele einzigartige Erkenntnisse für die Physiologie, Pharmakologie, experimentelle Chirurgie und Biochemie gebracht.

Es wurde auch der Nachteil der isolierten Präparation überhaupt aufgeführt, das isolierte Herz als Teil eines Gesamtorganismus aus den Wechselbeziehungen der Organe zu lösen.

Aber allein die isolierte Präparation gestattet es, exakte analytische Studien zu betreiben und die Einflüsse, denen das Herz ausgesetzt wird, genau quantitativ abzustufen.

Ohne diesen gewissen Schematismus der isolierten Herzpräparation wäre es nicht möglich gewesen, sowohl die Funktion, als auch den Stoffwechsel des Herzens und seine Beeinflussung durch Pharmaka so exakt zu erforschen.

Besonders wurde die Methodik der Präparate hervorgehoben, während die aufgeführten Ergebnisse lediglich eine Illustration der Fähigkeiten dieser Präparationen darstellen sollen und keineswegs einen Anspruch auf Vollständigkeit haben.

VI. LITERATURVERZEICHNIS

1. ANREP, G.v.; HÄUSLER, H.
The coronary circulation
Journal of physiol. 65 : 357 (1928)
2. BARCROFT, J; DIXON, W.E.
The gaseous metabolism of the mammalian heart
Journal of physiol. 35 : 182 (1906-07)
3. BRAUN; ALTHOFF; TAUGNER
Bubble flow meter mit automatischer Registrierung
Arch. f. exper. Path. und Pharm. 222 : 529 (1954)
4. COHN, A.E.; STEELE, J.H.
The influence of frequency of contraction of the isolated mammalian heart upon the consumption of oxygen
Amer. Journ. of Physiol. 113 : 654 (1935)
5. DEIBERT, K.
Untersuchungen am HLP des Meerschweinchens
Inauguraldiss. Heidelberg (1958)
6. DONALDSON, F; HOWELL, H.
Experiments upon the heart of the dog with reference to the maximum volume of Blood sent out by the left Ventricle in a single beat, and the influence of Variations in Venous Pressure, Arterial Pressure and Pulse Rate upon the work done by the heart
Philos. Trans. Roy. Soc. Part I p. 139 (1884)
7. FRANK, O.
Zur Dynamik des Herzmuskels
Z. Biol. 32 : 370 (1895)
- 7a FREDERICQ, L.
Sur la circulation céphalique croisée ou échange du sang carotidien entre deux animaux
Arch. Biol. Gand Leipzig 10 : 127, 130 (1890)
8. GALETTI, P.M.; BRECHER, G.A.;
Artificial blood circulation
Handbook of Physiol. VOL. III p. 2123, Washington (1965)

9. GALETTI, P.M.; HOPF M.A.; PEIRCE, E. C.
A membranlung-kidney
Trans. Am. Soc. Artificial Internal. Organs 8 :
47-52 (1962)
10. LE GALLOIS, J.J.C.
Experiments on the Principle of Life translated by N. C. and J. C. Nancrede
Philadelphia (1813)
11. GIBBON, J.H. Artificial maintenance of circulation during
experimental occlusion of pulmonary artery
Arch. Surg. 34 : 1105-1131 (1937)
12. GOLLWITZER-MEIER, KRÜGER E.
Einfluß der Herznerven auf den Gaswechsel des
Warmblüterherzens
Pflügers Arch. f. Physiol. 240, 89 (1938)
13. GOLLWITZER-MEIER, K.; KRAMER, K.
Der Gaswechsel des suffizienten und in-
suffizienten Warmblüterherzens
Arch. f. Physiol. 237 : 69 (1936)
14. HENNERSDORF, G.
Der Elektrolytstoffwechsel des Myocards bei
der Herzinsuffizienz und unter der Einwirkung
von Digitalis
Diss. Würzburg (1964)
15. HEYMANS, J.F.; KOCHMANN, M.
Une nouvelle méthode de circulation artificielle
à travers le coeur isolé de mammifère
Arch. int. pharmacodyn. 13 : 379 (1904)
16. JACOBJ, G. Ein Beitrag zur Technik der künstlichen Durch-
blutung überlebender Organe
Arch. Exptl. Pathol. Leipzig 31 : 330-348
(1895)
17. JERUSALEM, STARLING
On the significance of Carbon Dioxide for the
heart beat
Journal of Physiol. 40 : 279 (1910)
18. JORDAN, J.; LOCHNER, W.
Über den anaeroben und aeroben Stoffwechsel

des stillgestellten künstlich perfundierten
Warmblüterherzens
Pflügers Archiv 275, 164-172 (1962)

19. KIOSCHOS, M. Vergleichende Untersuchungen von Blutersatz-
mittel am HL-Präp. des Meerschweinchens
Inauguraldiss. Heidelberg (1960)

20. KNOWLTON, F. P.; STARLING, E. H.
The influence of variations in temperature and
blood-pressure on the performance of the
isolated mammalian heart
Journal of Physiol. 44 : 206 (1912)

21. KRAYER, O. Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol. 162, 1
(1931)

22. LANGENDORFF, O.
Untersuchungen am überlebenden Säugetier-
herzen
Archiv f. gesamte Physiol. 61 : 291 (1895)

23. LANGENDORFF, O.
Zur Kenntnis des Blutlaufs in den Kranzge-
fäßen des Herzens
Arch. f. die ges. Physiol. 78 : 423 (1899)

24. LARY, C. C. Experimental maintenance of live by intra-
venous oxygen: Preliminary report
Surg. Forum 2 : 30-35 (1952)

25. LOEB, O. Über die Beeinflussung des Koronarkreislaufs
durch einige Gifte
Archiv f. experimentelle Pathologie 51 : 64
(1904)

26. LOWRY, O. H.; KRAYER, O.; HASTINGS, A. B.;
TUCKER, R. P. Effect of anoxemia on myocardium of isolated
heart of the dog
Proc. Soc. Exp. Biol. & med. 49 : 670 (1942)

27. MARKWALDER, J.; STARLING, E. H.
On the constancy of the systolic Output under
varying conditions
Journal of Physiol. 48, 348 (1914)
Journal of Physiol. 47, p. 275 (1913)

28. MARTIN, NEWELL

Observations on the direct influence of variations of arterial pressure upon the rate of beat of the mammalian heart
Studies from the Biol. Lab. of the John Hopkins University
Vol. II, Nr. 2, S. 213 (1882)

29. MARTIN, N.

The direct influence of gradual variations of temperature upon the rate of beat of the dog's heart
Phil. Trans. Roy. Soc. London 574 : 663 (1883)

30. MEYER, E. G.; FALOR, W. H.

Coronary artery pressure in the perfused heart
Arch. Surg. 87 : 805 (1963)

31. MONROE, R. G.; FRENCH, G. N.

Left ventricular pressure-volume relationship and myocardial oxygen consumption in the isolated heart
Circ. Res. 9 : 362 (1961)

32. MORAWITZ, P. A.; ZAHN

Untersuchungen über den Koronarkreislauf
dtsh. Arch. f. klin. Med. 116 : 364 (1914)

33. MÜLLER, F.

Allg. Methodik zur Untersuchung überlebender Organe
Handbuch der biolog. Arbeitsmethoden v. Dr. E. Abderhalden, Abt. V; Teil 1, Heft 1

34. MÜLLER, W.; SANDBORG, C.

Studien über den Mechanismus des Herzens
Arch. f. die ges. Physiol. Bd. 22 (1880)

35. NESTLE, W.

Griechische Geistesgeschichte
Stuttgart (1944)

36. NYSTEN, P. H.

Recherches de physiologie et de Chemie pathologique pour faire mite à celles de Bichat sur la vie et la mort
Paris; J. A. Brosson (1811)

37. PATTERSON, S. W.; STARLING, E. H.

On the mechanical factors which determine the

output of the ventrikles
Journal of Physiol. 48 : 357 (1914)

38. PATTERSON, S.W.; PIPER, H.; STARLING, E.H.
The regulation of the heart beat
Journal of Physiol. 48 : 465 (1914)

39. ROTHSCUH, K.E.
Geschichte der Physiologie
Springer Verlag (1953)
und
Entwicklungsgeschichte physiologischer Probleme in Tabellenform
München-Berlin (1952)

40. SALISBURY, P.F.; C.E. CROSS; RIEBEN, P.A.
Physiological factors influencing coronary blood volume in isolated dog hearts
Amer. J. Physiol. Vol. 200 : Nr. 3 633-636 (1961)

41. SALISBURY, P.F.; M.D., D.Ph., CROSS, C.E. - KIMI KO KATSUHARA, RIEBEN, P.A.
Factors which initiate or influence Oedema in the isolated dog's heart
Circ. Res. Vol. IX, Nr. 2, May (1961)

42. SARNOFF, S.J.; CASE, R.B.; WELCH, G.H.; BRAUNWALD, E.; STAINSBY, N.W.
Performance Characteristics and Oxygen Debt in a Nonfailing, Metabolically Supportet, Isolated Heart Preparation
Amer. J. Physiol. 192 : 141-147 (1958)

43. SEBENIG, F.; ENERSON, D.M.; NEVILLE, J.F.
Über die anoxische Rezirkulation des Coronarblutes
Drug. Res. 13:636-639 (1963)

44. SEIDEL, W.; RITZ, O.; MESSERER, G.
Einfache Methoden zum Studium der Klappen am schlagenden Herzen
Lagenbecks Arch. klin. Chir. 314, 15-24 (1966)

45. STARLING, E.H.; VISSCHER, M.B.
The Regulation of the Energy output of the heart

The journal of physiol. 62 : 243 (1926)

46. STRAUB, H. Dynamik des Säugetierherzens
Dtsch. Arch. f. klin. Medizin 116 : 409 (1914)
47. VICK, R. L. Effects of increased transmural pressures
upon atrial and ventr. rythmus in the dog heart-
lung preparation
Circ. Research Vol. XIII, Juli (1963)
48. WILKE, H. J. Prüfung verschiedener Methoden zur Erzeugung
einer experimentellen Insuffizienz am HLP des
Meerschweinchens
Inauguraldissert. Heidelberg (1956)

LEBENS LAUF

12. 11. 1942 geboren in Steinhöring als Sohn des Herrn
 Ralf Strassner, prakt. Arzt und Frau Luise
 Strassner
- 1948 - 1952 Besuch der Volksschule St. Engelmar
- 1952 - 1961 Humanistisches Gymnasium in Straubing
- 1961 Abschluss durch die Reifeprüfung
- 1961 - 1967 Medizinstudium an der Ludwig-Maximilians-
 Universität München
- 1967 Medizinisches Staatsexamen in München
- 1967 - 1969 Medizinalassistent in München und Sonthofen

